

2/3  
755.

PCT/JP 99/04503

日 本 国 特 許 庁

05.11.99<sup>4</sup>

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

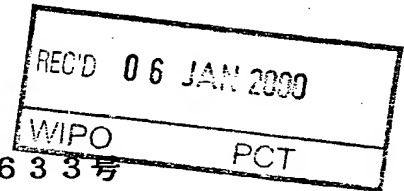
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1998年 8月21日

出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第235633号



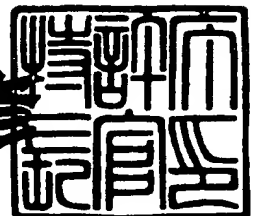
出 願 人  
Applicant(s):

サントリー株式会社

1999年12月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特平11-3085273

【書類名】 特許願

【整理番号】 984310

【提出日】 平成10年 8月21日

【あて先】 特許庁長官 伊佐山 建志 殿

【国際特許分類】 C07D239/96  
A61K 31/505

【発明の名称】 キナゾリン誘導体およびその用途

【請求項の数】 9

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社 生物医学研究所内

【氏名】 深見 治一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社 生物医学研究所内

【氏名】 伊藤 彰子

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー  
株式会社 生物医学研究所内

【氏名】 今城 精一

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代理人】

【識別番号】 100077517

【弁理士】

【氏名又は名称】 石田 敬

【電話番号】 03-5470-1900

【選任した代理人】

【識別番号】 100088269

【弁理士】

【氏名又は名称】 戸田 利雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100082898

【弁理士】

【氏名又は名称】 西山 雅也

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 036135

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9718791

【プルーフの要否】 要

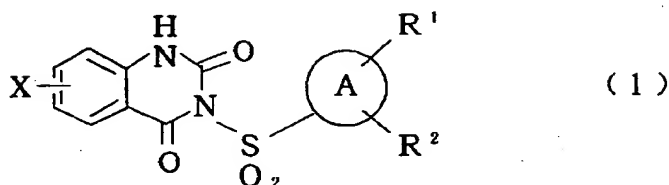
【書類名】 明細書

【発明の名称】 キナゾリン誘導体およびその用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1)

【化 1】



(式中、環 A はアリール環を示し、

$R^1$  は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2～4 の低級アルキレン基を示し、

$R^2$  は水素、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7～10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい

もよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1～4の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環Aがベンゼン環の場合、 $R^1$ と $R^2$ はその置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよいテトラヒドロキノリン環またはカルボン酸で置換されていてもよいベンゾオキサジン環を形成していてもよく、

Xは水素原子、炭素数1～4の低級アルキル基、炭素数1～4の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表されるキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 前記式(1)において、 $R^1$ がアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数1～4の低級アルキルアミノ基、またはカルボン酸基で置換された炭素数1～4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基である請求項1に記載のキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 前記式(1)において、 $R^2$ がカルボン酸基である請求項1または2に記載のキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか1項に記載のキナゾリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするキマーゼ阻害剤。

【請求項6】 アレルギー性疾患またはリウマチ性疾患の予防または治療のための請求項4に記載の医薬。

【請求項7】 気管支喘息、じん麻疹、アトピー性皮膚炎、マストサイトーシス、強皮症またはリウマチ性関節炎の予防または治療のための請求項4に記載の医薬。

【請求項8】 アンジオテンシンII産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防または治療のための請求項4に記載の医薬。

【請求項9】 心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末

梢循環障害、経皮的冠狀動脈形成術施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害、非糖尿病性腎障害、心筋梗塞を含む冠狀動脈性疾患、血管肥厚または血管新生もしくはアテロームを合併する血管障害の予防または治療のための請求項4に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はキマーゼ阻害活性を有するキナゾリン化合物およびその薬理学上許容される塩、ならびにそれを有効成分として含む医薬およびキマーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来技術】

キマーゼは哺乳動物において、炎症性細胞の1つとして炎症に深く関わっているマスト細胞(MC)の顆粒中成分として存在することが知られている。またヒトのキマーゼも同様におもにMC内顆粒成分として、皮膚、心臓、血管壁、腸管等の組織に広く存在している(Mast Cell Proteases in Immunology and Biology; Caughey, G. H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995)。ヒトのMCは気管支喘息、アレルギー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、動脈硬化(Kaartinen et al, Circulation, 1994, 90, 1669)、心筋梗塞(Kovanen et al, Circulation, 1995, 92, 1084)などの循環器系疾患、関節リウマチ疾患において増加することが知られている(Gotis-Graham et al, Arthritis Rheum., 1997, 40, 479)。また、キマーゼの遺伝的な多型が湿疹の発症と相関することが報告されている(Mao et al, Lancet, 1996, 348, 581)。ヒトキマーゼはアンジオテンシン変換酵素と同様にアンジオテンシンI (Ang I) から特異的にアンジオテンシンII (Ang II) を産生する。Ang IIは血圧調節、利尿調節および心血管系組織において平滑筋細胞等の遊走、増殖、細胞外マトリクスの増生等、心血管の肥大や再構築に深く関与している(奥西秀樹; 内分泌・糖尿病科、1996, 3(6), 535)。ヒトキマーゼはAng IIの産生に加えて、そのプロテアーゼ活性に基づく以下のような作用があることが報告されている。1) 細胞外マトリクスの分解(Vartio et al, J

. Biol. Chem., 1981, 256, 471)、コラーゲナーゼの活性化(Kovanen et al, J. Biol. Chem., 1994, 269, 18134) およびコラーゲンの生成作用(Kofford et al, J. Biol. Chem., 1997, 272, 7127)。2) 炎症性サイトカインの遊離、活性化。例えば、TGF  $\beta$  1 の細胞外マトリクスからの切り出し (Taipale et al, J. Biol. Chem., 1995, 270, 4689) や IL-1 $\beta$  の活性化(Mizutani et al, J. Exp. Med., 1991, 174, 821)。3) MCの分化や増殖を引き起こす幹細胞増殖因子(SCF)の活性化(Longley et al, Pro. Nat. Acad. Sci., 1997, 94, 9017)。また、ラットMCキマーゼはMCのIgE 受容体を介する脱顆粒を引き起こし、ヒスタミン等の起炎物質を遊離したり、低密度リポ蛋白(LDL)のアポ蛋白を部分加水分解して変性LDLとし、マクロファージに取り込まれ、マクロファージを泡沫化することが知られている(Mast Cell Proteases in Immunology and Biology; Caughey, G. H., Ed; Marcel Dekker, Inc.: New York, 1995)。

## 【0003】

一方、低分子キマーゼ阻害剤は既に成書(Protease Inhibitors; Barrett et al., Eds; Elsevier Science B. V.: Amsterdam, 1986)で示されている。また、最近、ヒトキマーゼのペプチド性阻害剤として、 $\alpha$ -ケト酸誘導体(WO 93-25574号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, 6738)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- $\beta$ -ケト酸誘導体(特開平9-124691号公報)、ペプチド様阻害剤として、トリフルオロメチルケトン誘導体(WO 96-33974号公報、特開平10-53579号公報)、 $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- $\beta$ -ケト酸誘導体(特開平10-7661号公報)、非ペプチド性阻害剤としてイミダゾリンジオン誘導体(J. Med. Chem., 1997, 40, 2156)、キナゾリン誘導体(WO 97-11941号公報)、フェノールエステル誘導体(特開平10-87567号公報)等がある。しかしながら、医薬として実用化された例はない。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

以上のキマーゼに関する報告は、キマーゼが傷害を受けた組織の炎症、修復、治癒の過程で重要な役割を演じていることを示唆する。すなわち、炎症部位で細胞外マトリクスを分解し、炎症性サイトカインを放出、活性化し、細胞を増殖さ

せ、そして細胞外マトリクスを再生し、組織の修復へと向けさせるというような過程の過剰反応が種々の疾患に結びついていると考えられる。従って、キマーゼを阻害し、さらにキマーゼで誘引される血管透過性の亢進を抑制することによって、例えば、アレルギー性疾患では気管支喘息、じん麻疹、アトピー性皮膚炎、マストサイトーシスおよび強皮症、リウマチ性疾患では関節炎等、アンジオテンシン II 産生の異常亢進に起因する心臓・循環器系疾患では、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、経皮的冠状動脈形成術施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害、非糖尿病性腎障害、心筋梗塞を含む冠状動脈性疾患、血管肥厚、血管新生またはアテロームを合併する血管障害等の予防剤および治療剤としての利用が期待できる。

【0005】

したがって、本発明は、十分なキマーゼ阻害活性を有し、かつキマーゼで誘引される血管透過性の亢進を抑制し、医薬として有用な化合物及びそれを含む医薬を提供することを目的とする。

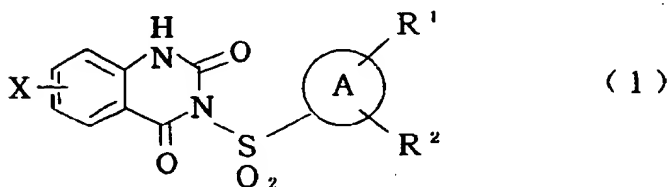
【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはキナゾリン誘導体をさらに鋭意検討した結果、式(1)

【0007】

【化2】



(式中、環Aはアリール環を示し、

$R^1$  は水酸基、アミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数7~10の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい



芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換された炭素数 1~4 の低級アルキル基またはカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 2~4 の低級アルキレン基を示し、

$R^2$  は水素、置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数 1~4 の低級アルコキシ基、アミノ基、置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級アルキルアミノ基、置換されていてもよい炭素数 7~10 の低級アラルキルアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基またはカルボン酸基を示すか、または、

環 A がベンゼン環の場合、 $R^1$  と  $R^2$  はその置換するベンゼン環と一緒にあって、カルボン酸で置換されていてもよいテトラヒドロキノリン環またはカルボン酸で置換されていてもよいベンゾオキサジン環を形成していてもよく、

X は水素原子、炭素数 1~4 の低級アルキル基、炭素数 1~4 の低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基またはニトロ基を示す)

で表される化合物、およびその塩はヒトキマーゼ阻害活性を有し、かつキマーゼで誘引される血管透過性の亢進を抑制し、マストセルの増加に起因するアレルギー性疾患もしくはリウマチ性疾患またはアンジオテンシン II 産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防または治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0008】

【発明の実施の形態】

一般式(1)において環Aで示されるアリール環の好ましい例としては、ベンゼン環、ナフタレン環が例示される。

【0009】

$R^1$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルキルアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数7~12の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基、カルボキシプロピルアミノ基、カルボキシブチルアミノ基、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピルアミノ基、フェニルブチルアミノ基、カルボキシベンジルアミノ基、カルボキシフェネチルアミノ基、カルボキシフェニルプロピルアミノ基、カルボキシフェニルブチルアミノ基等が例示される。 $R^1$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。 $R^1$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数1~4の低級アルカンスルホン酸でスルホン化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホン化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホン化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホンアミノ基、エタンスルホンアミノ基、プロパンスルホンアミノ基、ブタンスルホンアミノ基、ベンゼンスルホンアミノ基、ナフタレンスル

ホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパンスルホニルアミノ基、カルボキシブタンスルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。 $R^1$  で示されるカルボン酸基で置換された炭素数 1～4 の低級アルキル基の好ましい例としては酢酸基、プロピオン酸基、酪酸基、吉草酸等が例示される。 $R^1$  で示されるカルボン酸基で置換された炭素数 2～4 の低級アルキレン基の好ましい例としてはアクリル酸基、クロトン酸基等が例示される。

【0010】

$R^2$  で示される置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基および *n*-ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソプロピル基、*sec*-ブチル基、および *t*-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示され、炭素数 1～4 の低級アルキル基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン、アルコキシ、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、カルボキシメチルアミノ基、カルボキシエチルアミノ基等が例示される。 $R^2$  で示されるハロゲン原子の好ましい例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が例示される。 $R^2$  で示される炭素数 1～4 の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、および *n*-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。 $R^2$  で示される置換されていてもよい炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基の好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が例示され、炭素数 1～4 の低級アルキルアミノ基の置換基の好ましい例としては、カルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1～4 の低級アルコキシ基などが例示される。 $R^2$  で示される置換されていてもよい炭素数 7～12 の低級アラルキルアミノ基の好ましい例としては、ベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、フェニルプロピル

アミノ基、フェニルブチルアミノ基等が例示され、アラルキルアミノ基の置換基の好ましい例としてはカルボン酸基、フッ素、塩素などのハロゲン原子、炭素数 1~4 の低級アルコキシ基などが例示される。

【0011】

$R^2$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級脂肪酸でアシル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環カルボン酸でアシル化されたアミノ基の好ましい例としては、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、ナフトイルアミノ基、ピリジンカルボニルアミノ基、ピロールカルボニルアミノ基、カルボキシアセチルアミノ基、カルボキシプロピオニルアミノ基、カルボキシブチリルアミノ基、カルボキシベンゾイルアミノ基、カルボキシナフトイルアミノ基、カルボキシピリジンカルボニルアミノ基、カルボキシピロールカルボニルアミノ基等が例示される。 $R^2$  で示されるカルボン酸基で置換されていてもよい炭素数 1~4 の低級アルカンスルホン酸でスルホニル化されたアミノ基、カルボン酸基で置換されていてもよい芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基およびカルボン酸基で置換されていてもよいヘテロ芳香環スルホン酸でスルホニル化されたアミノ基の好ましい例としては、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基、プロパンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、ナフタレンスルホニルアミノ基、ピリジンスルホニルアミノ基、ピロールスルホニルアミノ基、カルボキシメタンスルホニルアミノ基、カルボキシエタンスルホニルアミノ基、カルボキシプロパンスルホニルアミノ基、カルボキシベンゼンスルホニルアミノ基、カルボキシナフタレンスルホニルアミノ基、カルボキシピリジンスルホニルアミノ基、カルボキシピロールスルホニルアミノ基等が例示される。

【0012】

環 A がベンゼン環の場合に、 $R^1$  と  $R^2$  がその置換するベンゼン環と一緒になって形成するカルボン酸で置換されていてもよいテトラヒドロキノリン環およびカルボン酸で置換されていてもよいベンゾオキサジン環の好ましい例としては、

テトラヒドロキノリン、ベンゾオキサジン、キノキサリン、ベンゾジオキサン、カルボキシテトラヒドロキノリン、カルボキシベンゾオキサジン、カルボキシキノキサリン、カルボキシベンゾジオキサン等が例示される。

【0013】

Xで示される炭素数1～4の低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基およびn-ブチル基等の直鎖のアルキル基、およびイソプロピル基、sec-ブチル基、およびt-ブチル基等の分岐のアルキル基が例示される。Xで示される炭素数1～4の低級アルコキシ基の好ましい例としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、およびn-ブトキシ基等の直鎖のアルキルオキシ基および、イソプロピルオキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基等の分岐のアルキルオキシ基が例示される。Xで示されるハロゲン原子の好ましい例としてはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が例示される。

【0014】

また、薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、および硝酸塩等の酸付加塩、ナトリウム塩およびカリウム塩等のアルカリ金属塩が例示される。

【0015】

本発明の式(1)で表されるキナゾリン誘導体は、例えば、以下に示す合成法(A)または(B)に従って合成することができる。

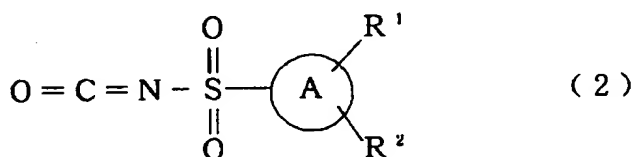
【0016】

合成法(A)

式(2)

【0017】

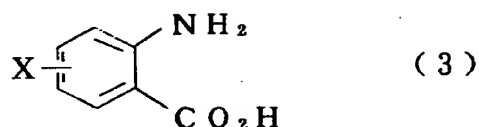
【化3】



(式中  $R^1$  および  $R^2$  は前記と同じものを示す) で表される化合物に  
式 (3)

【0018】

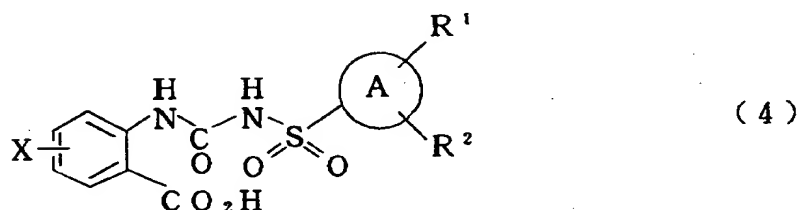
【化4】



(式中 X は前記と同じものを示す) で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば特開平 6-199839 号公報に記載されている方法を用いて反応させて  
式 (4)

【0019】

【化5】



(式中  $R^1$ 、 $R^2$  および X は前記と同じものを示す) で表される化合物を得、例えば 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (以下 CDI と略す) を用いてキナゾリン環を閉環させて合成する。

【0020】

本反応に用いる式 (2) で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、ヨーロッパ特許 0269141 号明細書に記載の合成法により、対応するスルホンアミド誘導体からクロロスルホンイルイソシアネートを用いて合成できるものを用いることができる。例えば、3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホンイルイソシアネート、4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホンイルイソシアネー

ト、4-アリルオキシベンゼンスルホニルイソシアナート等を用いることができる。

【0021】

本反応に用いる式(3)で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができる。例えば、アントラニル酸、4-クロロアントラニル酸、4-メトキシアントラニル酸、5-クロロアントラニル酸、4-ヒドロキシアントラニル酸等を用いることができる。

【0022】

式(4)で表されるウレア誘導体からキナゾリン環を閉環させる反応は、非プロトン性の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、-50℃～50℃の温度で、好ましくは-20℃～室温で行うことができる。また、閉環反応には通常の脱水縮合剤、例えば1,1'-カルボニルジイミダゾール、DCC、および類縁カルボジイミド化合物、混合酸無水物等を用いることができる。

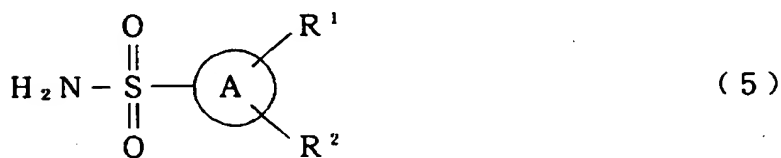
【0023】

合成法(B)

式(5)

【0024】

【化6】

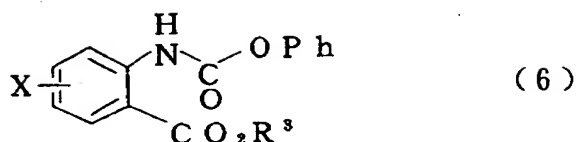


(式中 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ は前記と同じものを示す)で表される化合物と

式(6)

【0025】

## 【化 7】



(式中Xは前記と同じものを示し、Phはフェニル基、 $R^3$ はメチル基、エチル基、あるいはベンジル基を示す)で表されるアントラニル酸誘導体を、例えば1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(以下DBUと略す)を用いて縮合させて、ウレア誘導体メチルエステル、ウレア誘導体エチルエステル、あるいはウレア誘導体ベンジルエステルとした後、アルカリで加水分解、あるいは水素化分解によって、式(4)で示される対応するカルボン酸へと導き、次いで合成法(A)と同様にキナゾリン環を閉環させることにより合成することができる。

## 【0026】

本反応に用いる式(5)で表される化合物としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、2-アミノベンゼンスルホンアミド、3-アミノベンゼンスルホンアミド、4-アミノベンゼンスルホンアミド、(±)-2-(4-アミノスルホニルフェニル)酪酸、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-クロロベンゼンスルホンアミド、4-アミノ-3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルベンゼンスルホンアミド、4-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、4-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド、3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホンアミド、3-(3-アミノスルホニル)フェニルアクリル酸 tert-ブチルエステル、3-アミノ-4-メト



キシベンゼンスルホンアミド、4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミド、3-カルボキシ-4-ヒドロキシ-2-ナフタレンスルホンアミド、4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミド、(±)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキソ-1H, 3H-キノリン-7-スルホンアミド、(±)-2-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソ-1, 4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミド等を用いることができる。

## 【0027】

本反応で用いる式(6)で表されるアントラニル酸誘導体としては、市販、または公知の、あるいは公知の方法で合成できるものを用いることができ、例えば、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸エチル、4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジル等を用いることができる。

## 【0028】

式(5)で表される化合物と式(6)で表されるアントラニル酸誘導体とを縮合させてウレア誘導体メチルエステル、ウレア誘導体エチルエステル、あるいはウレア誘導体ベンジルエステルを得る反応は、非プロトン系の溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン等のハロゲン系溶媒、あるいはジメチルホルムアミド等を用いて、-50℃～50℃の温度で、好ましくは-20℃～室温で行うことができる。また、縮合反応に用いる塩基と

してはDBU等の有機強塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基、あるいは水素化ナトリウム等の金属塩基が使用できる。

【0029】

得られたウレア誘導体メチルエステル、ウレア誘導体エチルエステル、あるいはウレア誘導体ベンジルエステルをアルカリ加水分解、あるいは水素化分解して式(4)で表されるウレア誘導体を得る反応においては、通常のエステルの加水分解条件、水素化分解条件を用いることができる。

【0030】

なお、上記反応は反応に関与しない官能基を保護して行うことができ、保護基の種類に応じて、化学還元等の通常の脱保護反応を用いて脱保護され、例えば、保護基が $t$ -ブチル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基である場合はトリフルオロ酢酸を用いて、アリルである場合はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等のパラジウム触媒を用いて行うことができる。

【0031】

本発明の化合物の薬理的に許容される塩は、本発明の化合物を常法により、酸付加塩、またはアルカリ金属塩とすることにより得ることができる。

【0032】

本発明のキナゾリン誘導体は、ヒトキマーゼに対して阻害活性を有する。また、キマーゼによって誘起された血管透過性の亢進を抑制する。また、ヒトプラズマ中で十分な半減期を示した。従ってヒトキマーゼを含むマストセルキマーゼの阻害剤として、AngIIの産生異常に起因する心臓・循環器系心疾患の予防・治療、およびアレルギー性疾患、関節リウマチの予防・治療剤として有用であることが予測される。

【0033】

本発明の有効成分をAngII産生の亢進に起因する心臓・循環器系疾患、マストセルが関与するアレルギー性疾患、リウマチ性疾患の予防または治療剤として使用するには、本発明の化合物を1種類、もしくは2種類以上を配合して、常法に従って投与法に応じた剤形に製剤して用いればよい。例えば、経口投与には、

カプセル剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の剤形が例示され、非経口投与には、注射剤の他、座薬、腔座薬等の座剤、噴霧剤等の経鼻投与剤、軟膏、経皮吸収性テープ等の経皮吸収剤が例示される。

#### 【0034】

本発明の化合物の臨床投与量は、症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって異なり、また製剤によっても異なるが、経口投与の場合は、有効成分として、通常成人一人当たり1～1000mg、非経口投与の場合は、経口投与の場合の10分の1量～2分の1量を投与すればよい。これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能である。

#### 【0035】

本発明の化合物の毒性は低く、5週齢の雄性マウスに対する経口投与後24時間での急性毒性値LD<sub>50</sub>は、1g/kg以上であった。この値は予想される臨床用量の50倍以上であり、これらの化合物の安全性は高いと判断される。

#### 【0036】

##### 【実施例】

以下、実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことは言うまでもない。

#### 【0037】

実施例1：7-クロロ-3-(3-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物1)の合成：

合成法(B)に従い、938mg(5.42mmol)の3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを40mlのテトラヒドロフランに溶解し、892μl(5.96mmol)の1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBUと略す)を滴下した。反応液を室温で15分攪拌した後、1.66g(5.42mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルを加えて室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を注いだ後、塩酸酸性として酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0%～5%メタノール/ジクロロメタン)で精製して1.23g(収率59%)のスル

ホニルウレア体を得た。続いて得られた 1.23 g (3.2 mmol) のスルホニルウレア体を 20 ml のメタノールに溶解し、10 ml の 2N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。反応液を室温で 15 分攪拌した後、過剰の水を加えてから塩酸酸性とした。攪拌して析出した結晶を濾取して乾燥し、992 mg のカルボン酸体の粗生成物を得た。得られた粗生成物を 50 ml のテトラヒドロフラン（以下 THF と略す）に溶解し、氷冷下で 434 mg (2.68 mmol) の 1, 1'-カルボニルジイミダゾール（以下 CDI と略す）を加え、30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）で精製して 230 mg（収率 20% : 2 工程）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：7.12(2H,s), 7.24(1H,d), 7.48(1H,t), 7.58(2H,s), 7.85(1H,d), 10.28(1H,s), 11.63(1H,s)。

## 【0038】

実施例 2 : 3-(2-アミノベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物 2）の合成：

2.7 g (15.7 mmol) の 2-アミノベンゼンスルホンアミドと 4.8 g (15.7 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 1 と同様に 3.2 g（収率 58% : 3 工程）の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR（ $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ）：6.46(2H,s), 6.65(1H,t), 6.81(1H,d), 7.12(1H,s), 7.23(1H,d), 7.34(1H,t), 7.76(1H,d), 7.86(1H,d)。

## 【0039】

実施例 3 : 7-クロロ-3-(2-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル)-2, 4(1H, 3H)-キナゾリンジオン（化合物 3）の合成：

22 mg (0.06 mmol) の化合物 2 を 200  $\mu$ l のピリジンに溶解し、11.6  $\mu$ l (0.15 mmol) のメタンスルホニルクロライドを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して粗生成物

を得た。粗生成物をジエチルエーテルから結晶化して16mg (0.04mmol)の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.61(3H,s), 7.10(1H,d), 7.20(1H,d), 7.74(1H,d), 7.82-7.90(4H,m), 8.34(1H,d), 11.70(1H,s).

【0040】

実施例4：3-(4-アミノベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物4）の合成：

2.7g (15.7mmol)の4-アミノベンゼンスルホンアミドと4.8g (15.7mmol)の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例1と同様にして4.3g (収率78%：3工程)の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃（分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 2.33(3H,s), 6.93(1H,m), 7.13(1H,d), 7.23-7.26(3H,m), 7.30(1H,s), 7.86(1H,d), 11.61(1H,s).

【0041】

実施例5：3-(3-カルボキシメチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物5）の合成：

合成法(A)に従い、100mlの無水THFに3.27g (11.6mmol)の3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートを溶解した後、1.98g (11.5mmol)の4-クロロアントラニル酸を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を氷水で冷却して、1.87g (11.5mmol)のCDIを加えて氷冷下で30分攪拌した。反応液に過剰の水を注いで酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄、乾燥、濃縮して粗生成物とし、少量の酢酸エチルで結晶化して2.0g (収率40%)の3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンとした。得られた上記アリル体を100mlのギ酸-THF (1:9)混合液に溶解して700mgのトリフェニルホスフィンを加えた。反応容器を遮光して反応系内を窒素で置換し、700mgのテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えて遮光下、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンで洗浄して1.47g (収率81%)の標題化合物を得た。性状：無色

結晶，融点： $>200^{\circ}\text{C}$ （分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ )：3.76(2H,s), 7.13(1H,s), 7.24(1H,d), 7.61-7.69(2H,m), 7.86(1H,d), 8.05(2H,s), 12.50(1H,br).

【0042】

実施例 6：3-(4-カルボキシメチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン（化合物 6）の合成：

1. 10g (3.95 mmol) の 4-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルホニルイソシアナートと 678mg (3.95 mmol) の 4-クロロアントラニル酸から、実施例 5 と同様にして 657mg (収率 38%) の 3-(4-アリルオキシカルボニルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオンを得、このうち 538mg (1.24 mmol) から同様に 342mg の標題化合物 (収率 70%) を得た。性状：無色結晶，融点： $>200^{\circ}\text{C}$ （分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ )：3.75(2H,s), 7.13(1H,s), 7.23(1H,d), 7.61-7.69(2H,m), 7.86(1H,d), 8.05(2H,s), 12.07(2H,br).

【0043】

実施例 7：(±)-2-{4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリン-3-イル)スルホニル]フェニル}醯酸（化合物 7）の合成：

1. 02g (3.41 mmol) の (±)-2-(4-アミノスルホニルフェニル)醯酸と 1.04g (3.41 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 1 と同様にして 1.46g のスルホニルウレア体を得た (収率 84%)。続いて 4.3ml (8.6 mmol) の 2N 水酸化ナトリウムを用いて同様にカルボン酸 1.43g とし、463mg (2.86 mmol) の CDI を用いて 970mg (収率 71%：2工程) の (±)-2-{4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリン-3-イル)スルホニル]フェニル}醯酸 t-ブチルエステルを得た。

さらに得られたブチルエステル体を 5ml のジクロロメタンに溶解し、5ml のトリフルオロ酢酸を加えて室温で 40 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得た粗生成物を少量のジエチルエーテルで洗浄し 820mg の標題化合物を得た (収率 96%)。性状：無色結晶，融点： $>200^{\circ}\text{C}$ （分解），PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ )：0.84(3H,t), 1.67-1.75(1H,m), 1.98-2.05(1H,m), 3.62(1H,t), 7.11(1H,s), 7.

24(1H,d), 7.61(2H,d), 7.86(1H,d), 8.13(2H,d), 11.62(1H,s).

【0044】

実施例 8 : 3-(3-アミノ-4-クロロベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 8) の合成 :

1. 0g (2.93mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-クロロベンゼンスルホンアミドと 1.18g (2.93mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 1 と同様に 1.43g (収率 78%) のスルホニルウレア体を得た。このうち 1.38g (2.20mmol) を 50ml の THF に溶解し、200mg のパラジウム-炭素 (10%) を加え、水素気流下で 2 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過してパラジウム-炭素を除去し、ろ液を減圧下濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物を 50ml の THF に溶解し、氷冷下 356mg (2.20mmol) の CDI を加え、実施例 1 と同様に 560mg (収率 66% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200℃ (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.00(2H,s), 7.12(1H,s), 7.26(2H,t), 7.48(1H,d), 7.66(1H,s), 7.86(1H,d), 11.76(1H,br)

【0045】

実施例 9 : 3-(4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 9) の合成 :

1. 06g (4.40mmol) の 4-アミノ-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミドと 1.34g (4.40mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 1 と同様に 660mg (収率 36% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状 : 無色結晶, 融点 : >200℃ (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.80(2H,s), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.86(1H,d), 7.92(2H,s), 11.63(1H,br).

【0046】

実施例 10 : 3-(3-アミノ-4-メチルベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 10) の合成 :

960mg (3.00mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチ

ルベンゼンスルホンアミドと 1.14 g (3.00 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 8 と同様に 190 mg (収率 17% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 2.12(3H,s), 5.47(2H,s), 7.12(1H,s), 7.16-7.25(3H,m), 7.38(1H,s), 7.85(1H,d), 11.58(1H,s)。

【0047】

実施例 11 : 3-[(3-カルボキシメチルアミノフェニル)スルホニル]-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 11) の合成 :

1.62 g (5.65 mmol) の 3-t-ブトキシカルボニルメチルアミノベンゼンスルホンアミドと 1.73 g (5.65 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 7 と同様に 209 mg (収率 9% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.86(2H,s), 6.88(1H,s), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.30-7.38(3H,m), 7.86(1H,d), 11.61(1H,br)。

【0048】

実施例 12 : 3-(3-アミノベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン (化合物 12) の合成 :

3.5 g (12.9 mmol) の 3-t-ブトキシカルボニルアミノベンゼンスルホンアミドと 3.9 g (12.8 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 7 と同様に 2.2 g (収率 49% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 5.72(2H,s), 6.87(1H,d), 7.12(1H,s), 7.23-7.27(2H,m), 7.33(1H,s), 7.86(1H,d), 11.61(1H,s)。

【0049】

実施例 13 : 2-[3-(7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イルスルホニル)フェニルアミノカルボニル]プロピオン酸 (化合物 13) の合成 :

100 mg (0.28 mmol) の化合物 12 を 5 ml の THF に溶解し、100 mg (1.0 mmol) の無水コハク酸を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し



て得られた粗生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化して 120 mg (収率 96%) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：187-188 °C，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 2.54(2H,d), 2.59(2H,d), 7.12(1H,s), 7.24(1H,d), 7.59(1H,t), 7.80(1H,d), 7.86(1H,d), 7.96(1H,d), 8.41(1H,s), 10.40(1H,s), 11.63(1H,br), 12.10(1H,br)。

## 【0050】

実施例 14 : 3- { 3- [ (7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] フェニル } アクリル酸 (化合物 14) の合成 :

1. 54 g (5.44 mmol) の 3- (3-アミノスルホニル) フェニルアクリル酸 t-ブチルエステルと 1.66 g (5.44 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 7 と同様に 698 mg (収率 30% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.65(1H,d), 7.12(1H,s), 7.25(1H,d), 7.69(1H,d), 7.72(1H,t), 7.87(1H,d), 8.12(2H,q), 8.37(1H,s), 11.64(1H,s)。

## 【0051】

実施例 15 : 4- [ (7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物 15) の合成 :

1. 0 g (3.66 mmol) の 4-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと 1.12 g (3.66 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸メチルから実施例 7 と同様に 370 mg (収率 25% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 7.13(1H,s), 7.26(1H,d), 7.69(1H,d), 7.87(1H,d), 8.01(1H,d), 11.67(1H,s)。

## 【0052】

実施例 16 : 4- [ (7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 モノナトリウム塩 (化合物 17) の合成 :

50 mg (0.13 mmol) の化合物 15 を約 1 ml の THF に懸濁して 126  $\mu$ l の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一になったことを確認して 30 ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファス状の標題化合物 52 mg を定量的に得

た。性状：無色アモルファス，PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 7.11(1H,s), 7.19(1H,d), 7.58(1H,d), 7.63(1H,s), 7.92(1H,d), 8.03(1H,d).

【0053】

実施例 17 : 4-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 17) の合成 :

2. 84g (6.99mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 2.67g (6.99mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 8 と同様にして 690mg (収率 23% : 3工程) の 4-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 tert-ブチルエステルとし、これを同様の脱ブチル化反応を行なうことにより、503mg (収率 84%) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.14(1H,s), 7.18(1H,d), 7.25(1H,d), 7.59(1H,s), 7.87(1H,d), 7.89(1H,d), 11.62(1H,s).

【0054】

実施例 18 : 4-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 モノナトリウム塩 (化合物 18) の合成 :

50mg (0.13mmol) の化合物 17 を約 1ml の THF に懸濁して 126  $\mu$ l の 1N 水酸化ナトリウム水溶液を滴下した。溶液が均一になったことを確認して 30ml の水を加え、凍結乾燥してアモルファス状の標題化合物 52mg を定量的に得た。性状：無色アモルファス，PMR ( $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ ) : 7.11-7.22(3H,m), 7.37(1H,s), 7.83(1H,d), 7.91(1H,d).

【0055】

実施例 19 : 3-(4-ヒドロキシベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン (化合物 19) の合成 :

1. 50g (7.03mmol) の 4-アリルオキシベンゼンスルホニルイソシアナートと 1.2g (7.03mmol) の 4-クロロアントラニル酸から実施例 5 と同様にして 1.5g (収率 53%) の 3-(4-アリルオキシベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオンを得た。

ル) - 7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオンを得た。このうち 500mg (1.27mmol) から同様に405mgの標題化合物 (収率90%) を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 6.98 (2H,d), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.85(1H,d), 8.00(2H,d), 11.25(1H,br).

【0056】

実施例20: 4-[(2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物20) の合成:

618mg (2.26mmol) の4-t-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと613mg (2.26mmol) の2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例17と同様にして100mg (収率6%: 4工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.13(1H,d), 7.22(1H,t), 7.63-7.69(3H,m), 7.87(1H,d), 8.01(1H,d), 11.57(1H,s).

【0057】

実施例21: 5-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] サリチル酸 (化合物21) の合成:

320mg (1.17mmol) の3-t-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドと447mg (1.17mmol) の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例17と同様にして114mg (収率31%: 4工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.11(1H,s), 7.19(1H,d), 7.24(1H,d), 7.86(1H,d), 8.20(1H,d), 8.56(1H,s), 11.57(1H,s).

【0058】

実施例22: 3-(3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホニル) -7-クロロ-2, 4 (1H, 3H) -キナゾリンジオン (化合物22) の合成:

500mg (2.19mmol) の3-アセタミド-4-メトキシベンゼンスルホンアミドと836mg (2.19mmol) の4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例8と同様にして250mg (収率27%: 3工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解),

PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 2.12(3H,s), 3.95(3H,s), 7.12(1H,s), 7.23(1H,d), 7.30(1H,d), 7.85(1H,d), 7.89(1H,d), 8.80(1H,s), 9.42(1H,s), 11.59(1H,br).

【0059】

実施例 23 : 3-(3-アミノ-4-メトキシベンゼンスルホニル)-7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物 23)の合成:

400 mg (1.40 mmol) の 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-メトキシベンゼンスルホンアミドと 533 mg (1.40 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様に 86 mg (収率 16% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.81(3H,s), 7.26-7.37(5H,m), 7.77(1H,s), 7.90(1H,d), 7.94(1H,d), 11.73(1H,s).

【0060】

実施例 24 : 7-クロロ-3-(4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホニル)-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン(化合物 24)の合成:

500 mg (1.89 mmol) の 4-メトキシ-3-メチルスルホニルアミノベンゼンスルホンアミドと 722 mg (1.89 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 8 と同様に 620 mg (収率 71% : 3 工程) の標題化合物を得た。性状: 無色結晶, 融点: >200°C (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.04(3H,s), 3.94(3H,s), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.34(1H,d), 7.86(1H,d), 7.99(1H,d), 8.10(1H,s).

【0061】

実施例 25 : 4-[ (7-クロロ-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル ]-1-ヒドロキシ-2-ナフチル酸(化合物 25)の合成:

323 mg (1.00 mmol) の 3-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-1-ナフタレンスルホンアミドと 381 mg (1.00 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同

様にして 56 mg (収率 13% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 7.08(1H,s), 7.20(1H,d), 7.63(1H,t), 7.77(1H,t), 7.84(1H,d), 8.42(1H,d), 8.51(1H,d), 8.75(1H,s), 11.57(1H,s)。

## 【0062】

実施例 26 : 5-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 26) の合成 :

834 mg (2.05 mmol) の 4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 783 mg (2.05 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 404 mg (収率 50% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.89(1H,d), 7.11(1H,s), 7.23(1H,d), 7.85(1H,d), 7.98(1H,d), 8.51(1H,s), 11.51(1H,s)。

## 【0063】

実施例 27 : 4-[(7-メトキシ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル] アントラニル酸 (化合物 27) の合成 :

500 mg (1.23 mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-tert-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 460 mg (1.22 mmol) の 4-メトキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 15 mg (収率 3.1% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.82(3H,s), 6.58(1H,s), 6.80(1H,d), 7.16(1H,d), 7.56(1H,s), 7.80(1H,d), 7.90(1H,d), 11.49(1H,s)。

## 【0064】

実施例 28 : (±)-7-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル) スルホニル]-2-オキソ-1H, 3H-キノリン-3-カルボン酸 (化合物 28) の合成 :

400 mg (1.23 mmol) の (±)-3-tert-ブトキシカルボニル-2-オキ

ソー 1 H, 3 H-キノリン-7-スルホンアミドと 468 mg (1.23 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 258 mg (収率 47% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.23-3.31(2H,m), 3.59(1H,t), 7.07(1H,d), 7.12(1H,s), 7.25(1H,d), 7.86(1H,d), 7.96(1H,d), 7.98(1H,d), 10.84(1H,s), 11.60(1H,s)。

【0065】

実施例 29 : (±)-6-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-3-オキソー 1, 4-ベンゾオキサジン-2-カルボン酸 (化合物 29) の合成 :

300 mg (0.91 mmol) の (±)-2-t-ブトキシカルボニル-3-オキソー 1, 4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミドと 349 mg (0.91 mmol) の 4-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 100 mg (収率 24% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 5.47(1H,s), 7.11(1H,s), 7.24(1H,d), 7.29(1H,d), 7.76(1H,s), 7.78(1H,d), 7.86(1H,d), 11.25(1H,s), 11.62(1H,s)。

【0066】

実施例 30 : 4-[(7-ヒドロキシ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸 (化合物 30) の合成 :

620 mg (1.53 mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 550 mg (1.51 mmol) の 4-ヒドロキシ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 25 mg (収率 4% : 4 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200°C (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 6.48(1H,s), 6.61(1H,d), 7.14(1H,d), 7.51(1H,s), 7.70(1H,d), 7.90(1H,d), 10.80(1H,s), 11.39(1H,s)。

【0067】

実施例 31 : 4-[(7-クロロ-2, 4 (1H, 3H)-キナゾリンジオン-

3-イル)スルホニル]-2-N-プロピオニルアントラニル酸 (化合物 31)の合成:

840 mg (1.86 mmol) の化合物 17 を 8 ml の 1,4-ジオキサンに溶解し、240  $\mu$ l (2.79 mmol) の塩化プロピオニルを滴下した後、60℃で一晩攪拌した。反応液に過剰の水を加えて酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を洗浄、乾燥、濃縮して4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-2-N-プロピオニルアントラニル酸 t-ブチルエステルの粗生成物とした。得られた粗生成物を 3 ml のトリフルオロ酢酸中、室温で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮して粗生成物を得、ジエチルエーテルで洗浄して 400 mg (収率 48%:2 工程) の標題化合物を得た。性状:無色結晶, 融点: >200℃ (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 1.10(3H,t), 2.45(2H,dd), 7.11(1H,s), 7.24(1H,d), 7.85(1H,d), 7.88(1H,d), 8.17(1H,d), 9.18(1H,s), 11.07(1H,s), 11.63(1H,s).

【0068】

実施例 32: 4-[(6-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]アントラニル酸 (化合物 32) の合成:

300 mg (0.74 mmol) の 3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-t-ブトキシカルボニルベンゼンスルホンアミドと 310 mg (0.81 mmol) の 5-クロロ-2-N-フェノキシカルボニルアントラニル酸ベンジルエステルから実施例 17 と同様にして 75 mg (収率 26%:4 工程) の標題化合物を得た。性状:無色結晶, 融点: >200℃ (分解), PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ): 7.13-7.20(2H,m), 7.56(1H,s), 7.72(1H,d), 7.82(1H,s), 7.90(1H,d), 11.68(1H,s).

【0069】

実施例 33: 4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-2-N-メタンスルホニルアントラニル酸 (化合物 33) の合成:

200 mg (0.44 mmol) の化合物 17 から実施例 3 と同様にして 81 mg の 4-[(7-クロロ-2,4-(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)スルホニル]-2-N-メタンスルホニルアントラニル酸 t-ブチルエステルを得

、これを用いて同様の脱ブチル化反応を行ない、53 mg (収率 25% : 2 工程) の標題化合物を得た。性状：無色結晶，融点：>200℃ (分解)，PMR ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ ) : 3.24(3H,s), 7.11(1H,s), 7.25(1H,d), 7.85-7.91(2H,m), 8.23(1H,d), 8.39(1H,s), 11.05(1H,br), 11.70(1H,s)。

【0070】

#### 評価例 1 : キマーゼ阻害活性の測定

ヒト心臓キマーゼは、浦田らの方法 (J. Biol. Chem., 1990, 265, 22348) に従って精製した。本発明のキナゾリン誘導体のキマーゼに対する阻害活性は、以下の様に測定した。精製した酵素溶液を 0.1 M トリス-塩酸緩衝液 (pH = 7.5)、1 M 塩化ナトリウム、および 0.01% Triton X-100 で適当な濃度に希釈して酵素溶液とし、Suc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCA (ペプチド研) の 10 mM ジメチルスルホキシド (以下 DMSO と略す) 溶液を、使用時に 0.1 M トリス-塩酸、1 M 塩化ナトリウム、0.01% Triton X-100 で 20 倍希釈して基質溶液とした。

5  $\mu$ l の被検試料の DMSO 溶液に 30℃ で保温した酵素溶液 75  $\mu$ l を混合し、30℃ で 10 分間プレインキュベーションを行った。その後、被検試料・酵素混合溶液に 30℃ で保温した基質溶液 20  $\mu$ l を混合し、30℃ でインキュベーションを行った。10 分後、30% 酢酸 50  $\mu$ l を加えて酵素反応を停止し、生成した AMC の量を蛍光光度計を用いて定量した。同時に被検試料に代えて 5  $\mu$ l の DMSO を加えて同時に反応を行い、盲検とした。キマーゼ阻害活性を盲検の値を基準に算出し、さらに阻害率、50% 阻害濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

本発明のキナゾリン誘導体はすべて 100  $\mu$ M の濃度でヒトキマーゼを強く阻害した。代表的な化合物について、その  $IC_{50}$  値を表 1 に示す。

【0071】



【表1】

表1		
実施例番号	IC <sub>50</sub> 値 (μM)	t <sub>1/2</sub> (分)
16	0.84	>240
18	0.14	103
22	0.3	104
29	1.7	>240

【0072】

評価例2：ヒトキマーゼ誘発血管透過性亢進反応試験

Wister系雄性ラット（体重200～220g，日本チャールズリバー）を用いた。毛を刈ったラット背部に、評価例1で精製されたヒトキマーゼ酵素液をPBS(Phosphate Buffered Saline)で100倍希釈した溶液を100 μl（20 mU；1UはpH7.5、30℃でSuc-Ala-Ala-Pro-Phe-MCAから1分間に1nmolのAMCを生成する酵素量）を皮内注射し、その直後に0.5%（w/v）Evans Blue溶液を尾静脈より投与した。30分後にエーテル麻酔下で脱血死させ、背部皮膚に漏出した色素量を定量した。色素が漏出した領域の皮膚を切り取り、それに1N KOH溶液1.0mlを添加し、37℃で一晩放置した。その後、アセトン-0.6Nリン酸（13：5）混合液4mlを加えて色素を抽出した。その上清の650nmにおける吸光度を測定した。漏出した色素量測定のための検量線は、ラット背部皮内に10、20、30、40、および50 μg となるようにEvans Blue溶液を注射し、前述の方法で色素を抽出して作成した。同様にヒトキマーゼが含まれていない同じ組成の溶液100 μlを皮内投与した時の色素量をコントロールとした。

次いで実施例18の化合物を10mg/kgを経口投与し、その30分後に非薬物投与群と同じヒトキマーゼを100 μl（20 mU）皮内注射し、同様に漏出する色素量を測定した。以下の算出式に従って、化合物による色素漏出量の抑制率を計算した。実施例18の化合物の抑制率は64%であった。

色素漏出量の抑制率 (%) = [ (化合物投与群の色素漏出量 - コントロール群の色素漏出量) ÷ (非化合物投与群の色素漏出量 - コントロール群の色素漏出量) ] × 100

炎症惹起物質によって炎症を起こした場合、血管透過性が亢進することは広く知られている。そして血管透過性の亢進を抑制することが抗炎症剤の評価の指標の1つになっている。一般的には、マストセルが脱顆粒することによって放出されるヒスタミンが血管透過性を亢進させることが知られている。キマーゼ皮下投与による血管透過性の亢進をキナゾリン誘導体が抑制するという事実はキマーゼによって引き起こされるマストセルが関与する炎症をキナゾリン誘導体が抑制することを示す。

【0073】

#### 評価例3：ヒトプラズマ中での安定性試験

ヒト血漿を50 mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH=7.2) で2倍に希釈して試験用血漿液とし、被検試料は1 mM濃度のDMSO溶液とした。

2  $\mu$  l の被検試料DMSO溶液に37℃で保温した上記2倍希釈血漿液198  $\mu$  l を加えて攪拌し、37℃でインキュベーションした。0、5、15分後に被検試料・血漿混合液にアセトニトリル800  $\mu$  l を混合して除蛋白し、遠心操作 (12000 rpm, 1分間) により得た上清を蒸留水で2倍希釈してHPLC分析により被検試料の未変化体を定量した。

血漿からの回収率は当該被検試料のDMSO標準溶液での検量線をもとに各時間の回収率を計算して代用し、血漿中半減期 ( $t_{1/2}$ ) は各時間の回収率より指数回帰分析を行って算出した。代表的な化合物の血漿中半減期 ( $t_{1/2}$ ) を表1に示す。

【0074】

#### 製剤例1：錠剤の製造

100.0g の化合物1を微結晶セルロース22.5g およびステアリン酸マグネシウム2.5g と混合し、単発的打錠機にて打錠して、1錠中200mgの化合物1を含有する、直径9mm、重量250mgの錠剤を製造した。

【0075】

製剤例 2 : 顆粒剤の製造

30g の化合物 1 を乳糖 265g およびステアリン酸マグネシウム 5g とよく混合し、混合物を圧縮整形した後、粉碎、整粒し、篩別して 20～50 メッシュの良好な 10% 顆粒剤を得た。

【0076】

製剤例 3 : 直腸座剤の製造

ウイテップゾール H-15 (ダイナットノーベル社製) を加温融解し、これに化合物 1 を濃度 12.5 mg/ml になるように加えて、均一に混和し、次いでこれを直腸座剤用金型に 2ml ずつ注入し、冷却して、1 剤中 25mg の化合物 1 を含有する直腸用座剤を得た。

【0077】

【発明の効果】

本発明のキナゾリン誘導体は、キマーゼを阻害し、さらに、キマーゼで誘引される血管透過性の亢進を抑制するので、アレルギー性疾患もしくはリウマチ性疾患またはアンジオテンシン II 産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患の予防または治療のための医薬として有用である。このような疾病の例としては、マストセルが深く関係すると予測される炎症性の疾患、例えば、気管支喘息、じん麻疹、アトピー性皮膚炎、マストサイトーシス、強皮症、リウマチ性関節炎や、アンジオテンシン II 産生の異常昂進に起因する心臓・循環器系疾患、例えば、心不全、心肥大、うっ血性心疾患、高血圧症、動脈硬化、末梢循環障害、PTCA 施行後の血管再狭窄、糖尿病性腎障害、または、非糖尿病性腎障害、心筋梗塞を含む冠状動脈性疾患、血管肥厚、血管新生またはアテロームを合併する血管障害等が例示される。

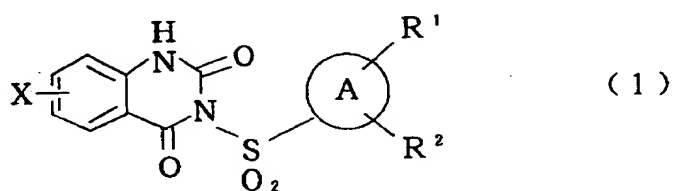
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 キマーゼ阻害活性を有し、かつキマーゼで誘引される血管透過性の亢進を抑制し、医薬としての有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



で示されるキナゾリン誘導体もしくはその薬理学的に許容される塩又はそれを有効成分とする医薬。

【選択図】 なし

【書類名】  
【訂正書類】

職権訂正データ  
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000001904

【住所又は居所】

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

【氏名又は名称】

サントリー株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100077517

【住所又は居所】

東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】

石田 敬

【選任した代理人】

【識別番号】

100088269

【住所又は居所】

東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】

戸田 利雄

【選任した代理人】

【識別番号】

100082898

【住所又は居所】

東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所

【氏名又は名称】

西山 雅也

特平10-235633

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001904]

1. 変更年月日

1990年 8月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

氏 名

サントリー株式会社